

**Psychophysiologische
Untersuchungen an gehemmt
depressiven Patienten während der
Behandlung mit L-DOPA und Ro 4-4602**

Heide Otten

1972

Aus dem Max-Planck-Institut für

Psychiatrie, München

Direktor: Prof. Dr. G. Peters

Psychophysiologische Untersuchungen an
gehemmt depressiven Patienten während
der Behandlung mit L-DOPA und Ro 4-4602

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heide Otten, geb. Rohland

aus

Frankfurt/ Oder

München 1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doiz. Dr. N. Matussek
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippius
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	12. 12. 1972

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen einer Forschungsreihe des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, München, unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn Priv. Doz. Dr. Norbert Matussek.

Die hier ausgewerteten Untersuchungen an depressiven Patienten wurden im Jahr 1968 im Nervenkrankenhaus Haar bei München durchgeführt.

Herrn Priv. Doz. Dr. N. Matussek gilt mein besonderer Dank für seine wichtigen Anregungen und Ratschläge.

Herrn Dr. H. Pohlmeier danke ich für die klinische Betreuung der Patienten.

Herrn Direktor Schulz, Nervenkrankenhaus Haar, sowie den Abteilungsärzten sei Dank für ihr Entgegenkommen und die Unterstützung.

Herrn Dr. E. Hansert und Frau Kreiss danke ich für die statistische Auswertung.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Problemstellung und Ziel der Arbeit</u>	6
A. L-DOPA-Gaben bei depressiven Patienten	6
B. Psychophysiologische Untersuchungen	8
III. <u>Patientengut und Methodik</u>	11
A. Patientengut	11
B. Dosierung der Wirksubstanz	12
C. Untersuchungsang	12
D. Psychophysiologische Untersuchungen	13
E. Klinische Untersuchungen	14
F. Statistische Auswertung	15
IV. <u>Ergebnisse</u>	16
A. Klinisch-therapeutische Wirkung der Substanzkombination Ro 4-4602 und L-DOPA	16
B. Psychophysiologische Daten zur Verlaufsbewertung	19
C. Beziehung zwischen den Ergebnissen des Depressionsfragebogens und psychophysiologischen Meßdaten	21
V. <u>Diskussion</u>	26
A. Der Einfluß der Wirkstoffkombination L-DOPA/Ro 4-4602 auf die gehemmte Depression	26

B. Psychophysiologische Untersuchungen zur Verlaufsbeurteilung bei der depressiven Erkrankung	30
---	----

VI. <u>Zusammenfassung</u>	32
----------------------------	----

VII. <u>Literaturnachweis</u>	34
-------------------------------	----

I. EINLEITUNG

Seit der Einführung der medikamentösen Therapie in die Psychiatrie auf der einen Seite und der Entwicklung der Neurobiologie auf der anderen Seite ist man in der Forschung bemüht, die Entstehung und den Verlauf der endogenen Psychosen auf eine neurochemische und neurophysiologische Veränderung im Zentralnervensystem (ZNS) zurückzuführen.

Die Untersuchung der postulierten Stoffwechselstörung gestaltet sich schwierig. Endogene Psychosen sind im Tierexperiment nur unzureichend reproduzierbar.

Im Reserpin fand man eine Substanz, die beim Menschen ein psychisches Zustandsbild herbeiführen kann, das auch erfahrene Psychiater nicht von einer endogenen Depression zu unterscheiden vermögen. Bei Tieren ruft Reserpin ein depressionsähnliches Erscheinungsbild hervor, das vor allem in einer Abschwächung der motorischen und der Triebaktivität (z.B. Fraßunlust) zum Ausdruck kommt.

Eine Forschergruppe um Carlsson (24) konnte nachweisen, daß durch Reserpin und ähnliche Substanzen (z.B. Tyramin) Noradrenalin, sowie Serotonin im ZNS freigesetzt werden, wodurch ein Amin- bzw. Serotoninmangel an den Rezeptoren entsteht.

Man nimmt heute an, daß die Catecholamine und das Serotonin Überträgersubstanzen an den Nervenendigungen im Zentralnervensystem sind. Sie sind vor allem in solchen Hirnregionen lokalisiert, denen vegetative und Verhaltensfunktionen zugeschrieben werden (82).

Elektronenmikroskopisch ließ sich nachweisen, daß bei den mit Reserpin sedierten Ratten die Aminspeicher der Nervenzellen aus den oben genannten Hirnregionen weitgehend atrophiert sind (40).

Im Gegensatz zum 5-Hydroxytryptophan - der biologischen Vorstufe des Serotonin - ist das Dihydroxyphenylalanin (DOPA) - die biologische Vorstufe des Noradrenalins - in der Lage, die Reserpinwirkung bei Ratten aufzuheben (23).

Die Annahme ist nun naheliegend, daß das Bild der endogenen Depression, bei der eine psychomotorische Hemmung im Vordergrund steht, mit einer Störung des Catecholaminstoffwechsels in Zusammenhang steht (51).

Einen weiteren Hinweis in diese Richtung lieferten die Untersuchungen von Rosenblatt und Chanley (72), die die Ausscheidung der Noradrenalin-Stoffwechselmetaboliten im Urin von manisch-depressiven und schizophrenen Patienten sowie Normalpersonen überprüften. Sie fanden, daß bei den manisch-depressiven Patienten im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen die Ausscheidungsmenge an Normetanephrin erhöht war, während die oxydierten Stoffwechselprodukte (vor allem Vanillinmandelsäure) in geringerer Menge ausgeschieden wurden.

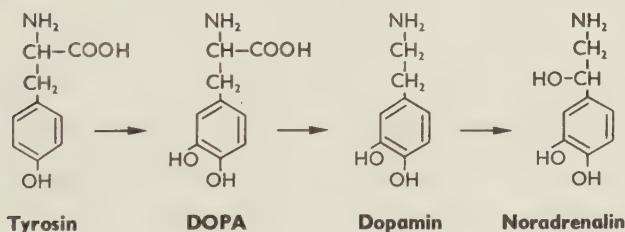
Die Analyse der Wirkungsweise des Elektroschocks (59)(73) sowie der bekannten Antidepressiva weisen ebenso auf eine Veränderung im Catecholaminstoffwechsel hin.

Die bisher übliche antidepressive Therapie mit Monoaminoxydasehemmer und den tricyclischen Thymoleptika verhindert die Inaktivierung des freien endogenen Amins, so daß Noradrenalin an spezifischen Rezeptoren angereichert wird.

Auf diesem Wege kann der postulierte Aminmangel kompensiert werden.

Eine andere Möglichkeit, diesen Aminmangel zu beheben, bietet sich in der Substitutionstherapie an.

Da die sogenannte Blut-Hirnschranke für Noradrenalin und Dopamin undurchlässig ist, muß man bei der Substitutionstherapie auf eine physiologische Vorstufe, das L-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) zurückgreifen.



Synthese des Noradrenalins

Abb. 1

Über den Versuch der L-DOPA-Therapie von depressiven Patienten liegen positive und negative Ergebnisse vor, die meist in Einzelstudien gewonnen wurden.

In der vorliegenden Arbeit soll über unsere klinischen Erfahrungen mit L-DOPA an einer größeren Anzahl von gehemmt depressiven Patienten berichtet werden.

Gleichzeitig sollte dabei geprüft werden, inwieweit sich einerseits unter der Behandlung mit L-DOPA, andererseits durch die Besserung der Depression vegetative Veränderungen feststellen lassen, die als objektive Verlaufskriterien gel-

ten können.

Die ersten psychophysiologischen Untersuchungen reichen bis in das Jahr 1888 zurück.(35) Féré machte damals auf den Zusammenhang zwischen emotionalen Vorgängen und Widerstandsänderungen der Haut aufmerksam. Tarchanoff (86) berichtet in einer Arbeit von 1890 "Über die galvanischen Erscheinungen in der Haut des Menschen bei Reizung der Sinnesorgane und bei verschiedenen Formen der psychischen Tätigkeit".

Seit dieser Zeit hat sich eine große Anzahl von Forschern mit dem Phänomen des psychogalvanischen Hautreflexes (PGR) als Korrelat zu psychischen Veränderungen beschäftigt.(33)

Aus der Erkenntnis heraus, daß "physiologische Vorgänge und ebenso die psychophysiologischen Kovarianzen ein komplexes dynamisches System bilden" (33), wird heute der Vergleich eines einzelnen Parameters mit psychologischem Verhalten abgelehnt. Gefordert wird eine Methodenvielfalt. Es sollen möglichst viele physiologische Daten simultan registriert werden, und diese Messungen sollen möglichst lange fortlaufend registriert und möglichst oft wiederholt werden.

Dieser Idealforderung steht entgegen, daß dem Patienten nicht Messungen in unbeschränktem Umfange zugemutet werden können, da die Belästigung zu stark wird und dadurch sekundär affektive Überlagerungen die Untersuchungsergebnisse unkontrollierbar beeinflussen.

Angesichts dieses unüberbrückbaren Gegensatzes zwischen theoretischer Forderung und praktischen Möglichkeiten ist es verständlich, daß es bisher in der Psychophysiologie noch keine verbindlichen methodischen Grundlagen gibt. Bisher kann jede

Arbeit auf diesem Gebiet nur ein Versuch sein, gewisse Tendenzen mit Hilfe psychophysiologischer Meßdaten herauszuarbeiten. In diesem Sinne ist auch die vorliegende Arbeit als "pilot-studie" angelegt.

II. PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

A. L-DOPA-Gaben bei depressiven Patienten

Die bisher durchgeführten klinischen Untersuchungen an depressiven Patienten während einer L-DOPA-Behandlung sind meist Einzelstudien und lassen keine statistische Auswertung der Ergebnisse zu. Zudem sind die Ergebnisse unterschiedlich.

Schildkraut (48) berichtet 1963 von dem Versuch der DOPA-Therapie bei 7 depressiven Patienten. Es zeigte sich keine Besserung der Depressionssymptomatik.

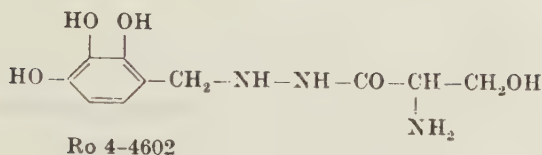
Birkmayer und Hornekiewicz (9)(10)(11)(12) behandeln seit 1962 Parkinsonkranke mit hohen Dosen von L-DOPA. Sie erzielen dabei auch psychomotorische Effekte im Sinne einer Antriebssteigerung (z.B. Auflockerung der Mimik und der Motilität).

Ingvarsson (46) berichtet 1965 über die eindrucksvolle Besserung bei zwei Patienten mit einer langdauernden, therapieresistenten, psychomotorisch gehemmten Depression nach i.v. Gabe von L-DOPA in Dosen von 25 - 50 mg/die. Bei Reduktion bzw. Absetzen der L-DOPA-Gaben stellten sich die Symptome wieder ein.

Matussek und Pohlmeier (55) fanden 1966 bei 6 gehemmt depressiven Patienten nach i.v. Applikation von 25 bis 50 mg L-DOPA eine Auflockerung der Mimik sowie ein gesteigertes Mitteilungsbedürfnis.

Eine Verbesserung der L-DOPA-Therapie - angewandt beim Parkinsonismus (13) - erbrachte die zusätzliche Gabe eines

Decarboxylasehemmstoffes.



N¹-(DL-seryl)-N²-(2,3,4-trihydroxybenzyl) hydrazin.HCl

Abb. 2

Pletscher et al. (68)(69) konnten in mehreren Arbeiten nachweisen, daß die Substanz Ro 4-4602 in niedriger Dosierung die Decarboxylase aromatischer Aminosäuren vor allem im extracerebralen Gewebe hemmt, weniger dagegen im Zentralnervensystem. Dies bedeutet, daß zugeführtes DOPA vor allem im ZNS in Dopamin und Noradrenalin umgewandelt wird und es somit dort zu einem starken Catecholaminanstieg kommen muß.

Birkmayer (13) beschreibt eine verlängerte Wirkung der Substanzkombination L-DOPA/Ro 4-4602 bei seinen Parkinson-Patienten.

Die vorliegende Arbeit unternimmt den Versuch, in einer Doppelblindstudie bei einer größeren Patientenzahl statistische Aussagen über die Wirkung von L-DOPA zusammen mit dem peripheren Decarboxylasehemmer Ro 4-4602 auf depressive Patienten zu machen, bei denen die psychomotorische Hemmung im Vordergrund der Symptomatik stand.

Ein eindeutig positives Ergebnis könnte einen weiteren Hinweis auf die hypothetische Korrelation zwischen Noradrenalin-Stoffwechsel und Depression liefern.

B. Psychophysiologische Untersuchungen

Für eine statistische Aussage über die pharmakologische Wirkung einer Substanz sind nicht nur eine ausreichende Patientenzahl, sowie eine anonyme Vergleichsgruppe erforderlich, sondern es müssen auch objektive Kriterien für die Verlaufsbeurteilung gefunden werden.

Zwei Wege boten sich für unsere Untersuchungsreihe an:

1. psychologische Testverfahren und Selbstbeurteilungsfragebögen; (80)
2. psychophysiologische Untersuchungen.

Die vorliegende Arbeit ist als "pilot-studie" dem zweiten Weg gewidmet.

Wie bereits aus der Einleitung hervorgeht, gibt es in der Psychophysiologie bisher keine verbindlichen methodischen Grundlagen.

Sinnvoll erscheint es jedoch, zwei Arten von vegetativen Funktionsprüfungen zu unterscheiden (32):

- a) die statische und b) die dynamische.

Bei der statischen Funktionsprüfung wird die allgemeine vegetative Regulation unter Ruhebedingungen gemessen.

Bei der dynamischen Funktionsprüfung werden durch massive Sinnesreize, Konflikte, Arbeitsbelastung oder Medikamente

Funktionsänderungen im Organismus provoziert. Hiermit soll die psychovegetative Reaktivität bzw. Regulationsfähigkeit des Individuums erfaßt werden.

Einzelparameter sind sowohl mit Hilfe der statischen als auch der dynamischen Funktionsprüfung bei psychiatrischen Patienten zur Verlaufsbeurteilung aufgezeichnet worden.

So beschreiben Busfield und Wechsler (20), daß die Besserung des depressiven Krankheitsbildes mit einer Erhöhung des Speichelflusses einhergeht.

W. A. Horwitz (45) findet, daß sich ein Therapieerfolg der Antidepressiva mit einem signifikanten Blutdruckabfall, vor allem des systolischen Druckes, ankündigt. Er verwendet daraufhin den Blutdruckabfall als Indikator für die individuell richtige Dosierung des Antidepressivums.

Choi und Lehmann (25) unterziehen 30 schizophrene Patienten während der Therapie mit psychoaktiven Pharmaka einer dynamischen Funktionsprüfung. Sie verwenden visuelle und akustische Signale, um eine Veränderung der vegetativen Regulation zu provozieren. Als psychophysiologische Parameter registrieren sie PGR, Atmung und plethysmographische Werte. Sie finden, daß sich bei den Patienten, die auf die Psychopharmaka ansprechen, keine Veränderungen der psychovegetativen Regulationsfähigkeit während der Behandlung zeigen. Bei den Patienten, die nicht auf die Medikamente reagieren, nimmt die psychovegetative Regulationsfähigkeit im Laufe der Untersuchung ab.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten ermutigten uns zu dem Versuch, orientierende Untersuchungen mit Hilfe der statischen und der dynamischen Funktionsprüfungen durchzuführen. Es soll überprüft werden, inwieweit sich einerseits unter der Behandlung mit L-DOPA und Ro 4-4602 und andererseits durch die Besserung der Depression vegetative Veränderungen feststellen lassen, die sich als objektive Kriterien zur Verlaufsbeurteilung der depressiven Erkrankung eignen könnten.

III. PATIENTENGUT UND METHODIK

A. Patientengut

Zur Untersuchung kamen 36 Patienten des Landeskrankenhauses Haar, bei denen zuvor die Diagnose "endogene Depression" durch zwei erfahrene Psychiater unabhängig voneinander gestellt worden war. Bei den ausgewählten Patienten stand die psychomotorische Hemmung im Vordergrund der Erkrankung.

Fünf Patienten mußten in der Anfangsphase aus unserer Untersuchungsreihe ausscheiden: Zwei von ihnen reagierten auf die Medikamentenkombination mit Übelkeit, Erbrechen und Schwindelgefühl. Zwei Patienten weigerten sich, an den Untersuchungen teilzunehmen, und ein Patient wurde auf eigenen Wunsch vorzeitig entlassen.

Zur Auswertung gelangten die Untersuchungsergebnisse von 31 Patienten.

Aus dieser Gruppe waren fünf zum ersten Mal wegen depressiver Verstimmung in psychiatrischer Behandlung. 26 Patienten hatten bereits vorher eine depressive Phase erlebt. Wie aus den Krankengeschichten zu ersehen war, waren letztere zuvor mit Elektroschock oder mit Thymoleptika behandelt worden, zum Teil ohne Therapieerfolg.

Wir behandelten 18 Patienten mit Wirksubstanz, darunter 3 männliche und 15 weibliche. Das Durchschnittsalter betrug in dieser Gruppe 56,3 Jahre (73 - 36 Jahre).

Die mit Placebo behandelte Gruppe umfaßte 13 Patienten,

darunter 2 männliche und 11 weibliche. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 54,9 Jahre (67 - 17 Jahre).

B. Dosierung der Wirksubstanz

Die Medikation erfolgte per os. Die Patienten der Wirkstoffgruppe erhielten 3 Tage lang morgens, mittags und abends je 150 mg des Decarboxylasehemmstoffes Ro 4-4602 (insgesamt 450 mg/die). Vom 4. Tag an nahmen die Patienten morgens und abends je 150 mg Ro 4-4602 ein (300 mg/die) und morgens zusätzlich 150 mg L-DOPA. Die Behandlung dauerte wenigstens drei Wochen, bei einigen Patienten bis zu fünf Wochen.

Die Untersuchungsergebnisse wurden nur bis zum 21. Tag ausgewertet und verglichen.

Die mit Placebo behandelten Patienten wurden nach dem 11. bis 18. Tag auf Thymoleptika umgesetzt.

C. Untersuchungsgang

Die Untersuchungsreihe war als Doppelblindversuch angelegt. Drei bis fünf Tage vor Beginn der Medikation wurden alle Patienten auf Placebo gesetzt, um eine "mittelüberdauernde Wirkung" (4) einer vorhergegangenen Behandlung als Störeffekt auszuschließen.

An den letzten beiden Tagen vor Beginn der Medikation mit Ro 4-4602 wurden die ersten beiden Untersuchungen vorgenommen (klinisch, psychologisch, physiologisch). Als Ausgangswerte dienten uns die Ergebnisse des zweiten Untersuchungstages.

In der gleichen Versuchsanordnung wurden die Patienten dann am 7., 12., 18. und 21. Tag nach Beginn der Wirkstoffgabe getestet.

Die Untersuchungen fanden vormittags zwischen 9 und 11 Uhr statt. Zuerst wurden die vegetativen Reaktionen gemessen, anschließend wurden die psychologischen Testungen durchgeführt (80). Nach Abschluß erfolgte die klinische Beurteilung. Diese Reihenfolge blieb an allen Untersuchungstagen gleich.

D. Psychophysiologische Untersuchungen

Mit einem Physiopolygraphen (12-Kanal-Schreiber der Firma Schwarzer, München) wurden folgende Messungen am Patienten vorgenommen und später analysiert:

1. Blutdruck (systolisch, diastolisch, Amplitude), gemessen in Anlehnung an die Methode von Riva-Rocci.
2. Pulsfrequenz, bestimmt anhand des EKG, Extremitätenableitung.
3. Atmung (Frequenz), registriert mit Hilfe eines Druckfühlers, der stets an der gleichen Stelle im Thoraxbereich angebracht wurde.
4. Psychogalvanischer Hautreflex (Frequenz), abgeleitet durch zwei Silberelektroden als bipolarer Abgriff der Spannungsdifferenz zwischen Handteller und Handrücken.

Die Ableitung ging jeweils über 12 Minuten und gliederte sich wie folgt auf:

4 Minuten Ruhe, 4 Minuten Belastung, 4 Minuten Ruhe. Die

Belastung bestand in Rechenaufgaben oder einem akustischen Signal.

Der Blutdruck wurde viermal gemessen: zu Beginn der Untersuchung, nach der ersten Ruhephase, nach der Belastungsphase und am Ende der Untersuchung.

Pulsfrequenz, Atmung und psychogalvanischer Hautreflex wurden 12 Minuten lang kontinuierlich aufgezeichnet.

Für die Auswertung wurden die 4-Minuten-Phasen getrennt ausgezählt und für eine Minute gemittelt.

Während der Untersuchung lagen die Patienten auf einer Couch. Die äußeren Bedingungen, wie Untersucher, Gespräche, Räumlichkeit, Raumtemperatur, Lärmbelästigung, versuchten wir möglichst konstant zu halten.

E. Klinische Untersuchungen

Das psychische Befinden eines jeden Patienten wurde von zwei Ärzten unabhängig voneinander an den Tagen der psychologischen und physiologischen Untersuchungen nach einem standardisierten Interview in Anlehnung an die "Hamilton-Rating-Scale" beurteilt.

Jeweils an den gleichen Tagen erhielten die Patienten einen validierten Selbsteinschätzungsfragebogen (Mittelsten Scheid) (90), mit dessen Hilfe die Depressionstiefe vor und während der Behandlung in Punkten gemessen werden konnte. Der Maximalwert dieses Fragebogens liegt bei 40 Punkten, der Durchschnittswert für depressive Patienten bei 28, 54 und der der

gesunden Vergleichsgruppe bei 8, 64 Punkten.

Bei allen Patienten wurden im Abstand von 14 Tagen der Blutstatus und die Transaminasen überprüft.

F. Statistische Auswertung

Als Ausgangswerte für die statistische Berechnung dienten uns die Meßdaten, die am zweiten Untersuchungstag bei Placebomedikation gewonnen wurden.

Als Endwerte nahmen wir die Untersuchungsergebnisse der fünften Ableitung, die etwa am 18. Tag nach Beginn der Medikation vorgenommen wurde.

Als Vergleichsgrundlage wählten wir die Veränderung der Punktzahl im Depressionsfragebogen nach Mittelsten Scheid. Die psychophysiologischen Meßdaten der oben genannten Untersuchungen wurden korrelationsstatistisch mit der Fragebogenpunktzahl der entsprechenden Tage verglichen. Die Korrelationskoeffizienten wurden nach Spearman Rank berechnet.

IV. ERGEBNISSE

A. Klinisch-therapeutische Wirkung der Substanzenkombination Ro 4-4602 und L-DOPA

Zunächst interessierte uns die Frage, ob sich ein signifikanter Unterschied im Depressionsverlauf zwischen Wirkstoff- und Placebogruppe ergibt.

Als Maßstab für die Depressionstiefe diente uns die Fremdbeurteilung durch die beiden Ärzte sowie der Selbsteinschätzungsfragebogen nach Mittelsten Scheid. Die Ergebnisse dieser beiden Beurteilungsskalen stimmten weitgehend überein.

Tabelle 1 gibt die Ergebnisse aus dem Selbsteinschätzungsfragebogen (Mittelsten Scheid) in Punkten wieder. Je höher die Punktzahl, desto größer die Depressionstiefe. Die höchste Punktzahl, entsprechend der größten Depressionstiefe, beträgt 40 Punkte.

Der Ausgangsmittelwert lag für beide Gruppen mit 30,9 (Wirkstoffgruppe) bzw. 27,1 (Placebogruppe) im stark depressiven Bereich. 67 % der Wirkstoffgruppe (12 Patienten) zeigten gegenüber 38 % (5 Patienten) der Placebogruppe eine Besserung nach 11 bis 18 tägiger Medikation. In der Wirkstoffgruppe lag die durchschnittliche Verringerung der Punktzahl bei 9,75 Punkten, in der Placebogruppe bei 7,3 Punkten.

Bei 22 % der Wirkstoffgruppe verschlechterte sich der Zustand um durchschnittlich 2,3 Punkte, bei 46 % der Placebogruppe um durchschnittlich 6,2 Punkte.

Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Sowohl Patientenzahl als auch durchschnittliche Punktzahl lassen erkennen, daß die Tendenz zur Aufhellung der Depression in der Wirkstoffgruppe stärker ist als in der Placebogruppe. Der Unterschied liegt auf dem Signifikanzniveau von 10 %. (80)

Tabelle 1

Veränderung der Punktzahl im Depressionsfragebogen
(Mittelsten Scheid) während der Behandlung mit
L-DOPA und Ro 4-4602 bzw. Placebo

	<u>Ausgangswert</u>		<u>Besserung</u>		<u>Verschlechterung</u>		<u>Unverändert</u>
	Punktz.	Patientenz.	Punktz.	Patientenz.	Punktz.	Patientenz.	
Wirkstoffgruppe	30,9	18	+9,75	12 (67%)	-2,3	4 (22%)	2 (11%)
Placebogruppe	27,1	13	+7,3	5 (38%)	-6,2	6 (46%)	2 (15%)

B. Psychophysiologische Daten zur Verlaufsbeurteilung

Ein weiteres Anliegen dieser Arbeit ist es, die Brauchbarkeit psychophysiologischer Messungen zur Verlaufsbeurteilung während der Gabe einer psychopharmakologischen Substanz zu überprüfen.

Zur Orientierung über das psychovegetative Verhalten jedes einzelnen Patienten im Hinblick auf die Medikation wurde der Kurvenverlauf der gewonnenen Meßdaten während der Untersuchungszeit herangezogen. Es lassen sich dabei drei Kurventypen unterscheiden:

- a) die Meßdaten schwanken um den Ausgangswert herum;
- b) es findet sich eine steigende Tendenz vom ersten bis zum letzten Untersuchungstag;
- c) es findet sich eine abfallende Tendenz vom ersten bis zum letzten Untersuchungstag.

Jeder Patient wurde getrennt mit jeder Meßgröße einem dieser 3 Kurventypen zugeordnet.

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Kurventypen auf die beiden Patientengruppen: die Wirkstoff- und die Placebogruppe.

Tabelle 2

Verteilung der Patienten der Wirkstoff- bzw. Placebogruppe auf die Kurventypen a), b) und c) (siehe Text)

	<u>Kurventyp a)</u>		<u>Kurventyp b)</u>		<u>Kurventyp c)</u>	
	W	P	W	P	W	P
Pulsfrequ.						
Ruhe	39% (7)	15% (2)	22% (4)	31% (4)	39% (7)	54% (7)
Belast.	39% (7)	15% (2)	33% (6)	39% (5)	28% (5)	46% (6)
Atemfrequ.						
Ruhe	44,5% (8)	54% (7)	44,5% (8)	23% (3)	11% (2)	23% (3)
Belast.	67% (12)	69% (9)	11% (2)	23% (3)	22% (4)	8% (1)
RR systol.						
Ruhe	39% (7)	54% (7)	16,5% (3)	23% (3)	44,5% (8)	23% (3)
Belast.	56% (10)	46% (6)	11% (2)	23% (3)	33% (6)	31% (4)
RR diast.						
Ruhe	56% (10)	23% (3)	11% (2)	23% (3)	33% (6)	54% (7)
Belast.	67% (12)	31% (4)	22% (4)	15% (2)	11% (2)	54% (7)
RR Ampl.						
Ruhe	67% (12)	77% (10)	22% (4)	23% (3)	11% (2)	0% (0)
Belast.	44,5% (8)	61% (8)	44,5% (8)	8% (1)	11% (2)	31% (4)
PGH-Frequ.						
Ruhe	78% (14)	46% (6)	11% (2)	15% (2)	11% (2)	39% (5)
Belast.	56% (10)	30% (4)	33% (6)	30% (4)	11% (2)	39% (5)

W = Wirkstoffgruppe P = Placebogruppe

Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die genannte Patientengruppe

W = 18 Patienten = 100% P = 13 Patienten = 100%

Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der jeweiligen Anzahl der Patienten

Daraus ergibt sich z.B., daß 39 % der Patienten der Wirkstoffgruppe mit der Pulsfrequenz unter Ruhebedingungen dem Kurventyp a) angehören, das heißt bei 39 % schwankte die Pulsfrequenz unter Ruhebedingungen im Laufe der Untersuchung um den Ausgangswert herum. In gleicher Weise lassen sich alle anderen Tabellenwerte interpretieren.

Wie aus der Tabellenübersicht zu ersehen ist, verteilen sich die drei Kurventypen der psychovegetativen Meßdaten nahezu gleichmäßig auf die beiden Patientengruppen.

Es läßt sich nach diesen Ergebnissen also nicht sagen, daß die Wirkstoffkombination Ro 4-4602 und L-DOPA eine spezifische Veränderung der vegetativen Lage der Patienten hervorgerufen hat, verglichen mit den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

C. Beziehung zwischen den Ergebnissen des Depressionsfragebogens und psychophysiologischen Meßdaten

Mit dem korrelationsstatistischen Vergleich zwischen der Punktzahl im Selbsteinschätzungsfragebogen und den Ergebnissen der polygraphischen Untersuchungen sollte geprüft werden, ob die in dieser Arbeit angegebenen psychophysiologischen Messungen sich eignen, als objektive Kriterien der Besserung oder Verschlechterung des depressiven Krankheitsbildes herangezogen zu werden.

In Beziehung gesetzt wurden die Veränderungen in der Punktzahl im Depressionsfragebogen zu den Veränderungen der psychovegetativen Meßdaten zwischen Ausgangswert und letzter

Untersuchung (18. Medikationstag).

Um die psychophysiologische Reaktionslage der Patienten zu erfassen, wurde die Differenz zwischen dem Ruhewert (Ableitung über die ersten 4 Minuten in Ruhelage, Mittelwert) und dem Belastungswert (Ableitung über 4 Minuten mit Ton- oder Rechentest-Belastung, Mittelwert) als Vergleichswert zur Depressionstiefe herangezogen.

Die Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse dieser Berechnungen.

Tabelle 3

Beziehung zwischen der Veränderung der Depressionstiefe - gemessen mit dem Selbst-einschätzungsfragebogen nach Mittelsten Scheid - und Veränderungen in den psychovegetativen Reaktionen

Vergleichsgröße (Mw Belastung - Mw Ruhe)	<u>Wirkstoffgruppe</u>		<u>Placebogruppe</u>		<u>Gesamtgruppe</u>	
	Kk.	Sn.	Kk.	Sn.	Kk.	Sn.
PGH (Test-Ruhe)	0,1545	n.s.	-0,4072	5%	-0,1107	n.s.
PGH (Ton-Ruhe)	0,0180	n.s.	-0,1520	n.s.	-0,0247	n.s.
Atmung (Ton-Ruhe)	-	-	0,1205	n.s.	0,0162	n.s.
Puls (Test-Ruhe)	-0,5070	5%	0,2078	n.s.	-0,2387	n.s.
Puls (Ton-Ruhe)	-0,3909	n.s.	0,2459	n.s.	-0,1732	n.s.
RR-syst. (Test-Ruhe)	0,0254	n.s.	-0,0772	n.s.	0,0062	n.s.
RR-diast. (Test-Ruhe)	0,0246	n.s.	-0,1459	n.s.	-0,0102	n.s.
RR-Ampl. (Test-Ruhe)	0,0397	n.s.	-0,0316	n.s.	0,0482	n.s.
RR-syst. (Ton-Ruhe)	-0,6667	1%	-0,4989	5%	-0,4917	5%
RR-diast. (Ton-Ruhe)	-0,3777	n.s.	-0,2477	n.s.	-0,4190	5%
RR-Ampl. (Ton-Ruhe)	-0,6088	1%	-0,3858	n.s.	-0,2721	n.s.

Mw = Mittelwert Kk. = Korrelationskoeffizient Sn. = Signifikanzniveau

n.s. = nicht signifikant, oberhalb des 10% Signifikanzniveaus

In der Tabelle sind zunächst die Korrelationskoeffizienten für die Wirkstoff- und Placebogruppe getrennt aufgeführt. Um alle gebesserten Patienten zu erfassen, wurden schließlich die Werte der Gesamtgruppe verwandt.

Eine signifikante Korrelation ergibt sich in allen Gruppen für die Differenz zwischen Ruhe und Belastungswert (Ton) und den systolischen Blutdruckwert.

Dieses Ergebnis besagt: je höher die Punktzahl im Depressionsfragebogen ist, desto weniger verändert sich der systolische Blutdruckwert zwischen Ruhe- und Belastungsphase; anders ausgedrückt: je tiefer die Depression, desto geringer ist die psychovegetative Reaktionsbereitschaft in Bezug auf den systolischen Blutdruck.

Weiterhin zeigen sich signifikante Korrelationen:

a) in der Wirkstoffgruppe

1. zwischen Depressionsscore und Veränderung der Pulsfrequenz von der Ruhe- zur Belastungsphase;
je größer die Punktzahl im Depressionsfragebogen, desto kleiner ist der Wert der Pulsdifferenz; d.h. je mehr die Depression sich im Laufe der Behandlung bessert, um so mehr ändert sich die Pulsfrequenz zwischen Ruhephase und Testsituation.
2. zwischen Depressionsfragebogen und Blutdruckamplitude;
je größer die Punktzahl im Depressionsfragebogen, d.h. je tiefer die Depression, desto kleiner ist die Blutdruckamplitudendifferenz, d.h. desto weniger reagiert der Patient mit einer Veränderung der Blutdruckamplitude auf die Belastungssituation.

b) in der Placebogruppe

1. zwischen Depressionsfragebogen und der Differenz im psychogalvanischen Hautreflex; je größer die Punktzahl im Depressionsfragebogen, desto kleiner ist die Differenz in der Frequenz; d.h. je tiefer die Depression, desto geringer ist die psychovegetative Reaktivität in Bezug auf den psychogalvanischen Hautreflex.

c) in der Gesamtgruppe

1. zwischen Depressionsfragebogen und der diastolischen Blutdruckdifferenz; je größer die Punktzahl im Depressionsfragebogen, desto kleiner ist die diastolische Blutdruckschwankung zwischen Ruhe und Belastung; d.h. je geringer die Depressionstiefe im Laufe der Untersuchung wird, desto größer wird die psychovegetative Reaktivität in Bezug auf den diastolischen Blutdruck.

Alle signifikanten Korrelationsergebnisse stimmen darin überein, daß die Tiefe der Depression einhergeht mit einer verringerten psychovegetativen Regulationsfähigkeit und daß eine Besserung der Depression ihren Ausdruck findet in einer erhöhten psychovegetativen Reaktivität. Wenn unsere Untersuchungsergebnisse eine endgültige Aussage auch nicht zulassen, so läßt sich doch der Trend herauslesen, daß eine Zunahme der psychovegetativen Reaktivität eine Besserung im Krankheitsverlauf der gehemmten Depression anzeigen kann.

V. DISKUSSION

A. Der Einfluß der Wirkstoffkombination L-DOPA/Ro 4-4602 auf die gehemmte Depression

Die Hypothese, eine endogene Depression sei der Ausdruck einer Noradrenalin-Stoffwechselstörung im ZNS, führte folgerichtig in der Forschung dazu, den postulierten Mangel an Noradrenalin ausgleichen zu wollen. Besteht eine eindeutige Beziehung zwischen Noradrenalinmangel und Depressionstiefe, so müßte eine Substitutionstherapie antidepressive Wirkung entfalten.

Unsere Untersuchung erbrachte kein eindeutig positives Ergebnis. Ein Vergleich der Wirkstoff- mit der Placebogruppe ergibt nach dem Selbsteinschätzungsfragebogen (Mittelsten Scheid) nur einen auf dem 10% Niveau signifikanten Unterschied im psychischen Verhalten der Patienten im Verlauf der Untersuchung.

Die Ursachen dieses Ergebnisses mögen grundsätzlich auf zwei verschiedenen Ebenen liegen:

1. in der Anlage der Untersuchungsreihe
2. in der biochemischen Hypothese

Da die vorliegende Arbeit als Doppelblindstudie angelegt ist, war es nicht möglich, eine individuell unterschiedliche Dosis der Wirkstoffkombination zu verabreichen. Bei der von uns gewählten Dosis reagierten 2 Patienten mit so starken vegetativen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen), daß sie aus der

Untersuchungsreihe ausscheiden mußten. Andere Patienten wiederum zeigten weder eine psychische noch eine vegetative Reaktion auf die Medikamentengabe. Dies mag ein Hinweis darauf sein, daß die Wirkstoffmenge für sie nicht ausreichte.

So erreichen Bunney et al. (17) bei ihren Patienten im Laufe der Untersuchung - bei individueller Abstufung - eine Dosis von durchschnittlich 7,2 g pro die. In ihrer Gruppe zeigten vier der 16 mit L-DOPA behandelten Patienten eine deutliche Aufhellung der Depression, die sich nach Abbruch der Behandlung wieder deutlich verschlechterte. Bei zusätzlicher Gabe eines peripheren Decarboxylasehemmstoffes konnte Bunney die Dosis auf 750 bis 1500 mg pro die senken. Diese Dosis liegt fünf- bis zehnmal höher als die von uns verabreichte.

Möglicherweise wird bei dieser wesentlich höheren exogenen Catecholaminzufuhr die Umsatzrate in Noradrenalin im Gehirn gesteigert.

In Tierversuchen konnte diese Hypothese jedoch nicht bestätigt werden. Butcher und Engel (21) berichten, daß sie bei Ratten nach Behandlung mit L-DOPA und Ro 4-4602 im Gehirn zwar eine starke Erhöhung des Dopamins, nicht jedoch des Noradrenalins fanden. Sie führen dafür drei mögliche Gründe an: a) das im Überschuß gebildete Dopamin könnte Noradrenalin aus seinen Speichern verdrängen; b) die Hydroxylierung von Dopamin in Noradrenalin unterliegt möglicherweise einer Beschränkung; c) schließlich kann es sein, daß die Noradrenalin-Neurone nur eine beschränkte Aufnahme von L-DOPA zulassen.

Ungeklärt ist ferner, ob der zeitliche Faktor eine Rolle für die Umwandlung von Dopamin in Noradrenalin spielt. Während wir unsere Patienten durchschnittlich 21 Tage lang mit der Wirkstoffkombination behandelten, erhielten die Patienten in der Untersuchung von Bunney et al. (17) ihre Medikation bis zu 100 Tagen.

Schildkraut (79) weist darauf hin, daß das Einsetzen eines Therapieerfolges bei Imipraminbehandlung häufig erst nach drei Wochen sichtbar wird. Bei Berücksichtigung der Tatsache, daß die tricyclischen Thymoleptika nicht in die Synthese des Noradrenalins eingreifen, sondern die Wiederaufnahme des Transmitters in die präsynaptischen Nervenendigungen verhindern, führt er die Verzögerung des Therapieerfolges auf eine erst allmählich einsetzende Steigerung der Umsatzrate von Dopamin in Noradrenalin zurück.

Diese Frage ist aus den bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen (21) (63) heraus nicht zu beantworten, da die Tiere über einen sehr viel kürzeren Zeitraum mit L-DOPA behandelt werden und der "Therapieerfolg" lediglich über eine Steigerung der psychomotorischen Aktivität gemessen werden kann.

Die kurzzeitigen Erfolge nach i.v. Applikation von L-DOPA (46)(55) lassen jedoch daran zweifeln, daß der zeitliche Faktor eine wesentliche Rolle spielt.

Weiterhin ist fraglich, ob der Stoffwechseldefekt bei allen gehemmt depressiven Patienten auf der gleichen Ebene liegt.

26 der von uns untersuchten Patienten waren bereits mit Antidepressiva ohne Erfolg vorbehandelt worden; 8 Patienten lebten seit mehr als 5 Jahren im Landeskrankenhaus Haar, ohne eine wesentliche Veränderung ihres gehemmt depressiven Verhaltens gezeigt zu haben. 4 Patienten der Wirkstoffgruppe und ein Patient der Placebogruppe konnten auch ein Jahr nach unserer Untersuchung trotz der Behandlung mit anderen Antidepressiva nicht aus der stationären Beobachtung entlassen werden.

Die Vermutung liegt nahe, daß bei diesen Patienten ein Stoffwechseldefekt vorliegt, der mit dem Fehlen an Noradrenalin allein nicht erklärt werden kann. Bisher ist nicht auszuschließen, daß beim Depressiven die Noradrenalin synthese an einer Stelle blockiert ist, möglicherweise durch einen Mangel an Hydroxylase, die Dopamin in Noradrenalin überführt. Eine Abstufung des Mangels bis zum völligen Fehlen dieses Enzyms könnte die unterschiedlichen Ergebnisse innerhalb der Wirkstoffgruppe bei unserer Untersuchung und bei den Patienten von Bunney (17) erklären.

Lassen sich die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen auf den Menschen übertragen, so müssen wir schließen, daß aus einem bisher ungeklärten Grunde im ZNS der Patienten zu wenig Noradrenalin aus dem zugeführten L-DOPA gebildet wird, so daß eine eindeutige Überprüfung der Noradrenalinhypothese der Depression mit Hilfe der L-DOPA-Substitution nicht möglich ist. Es kann jedoch ausgeschlossen werden, daß für die Besserung des depressiven Krankheitsbildes bei einigen Patienten aus unserer Untersuchungsreihe der für

die Ratten beschriebene hohe Dopaminanstieg verantwortlich sein soll; denn es hätte sonst ein höherer Prozentsatz der gehemmt depressiven Patienten auf L-DOPA ansprechen müssen. (63)

B. Psychophysiologische Untersuchungen zur Verlaufsbeurteilung bei der depressiven Erkrankung

Die psychophysiologischen Meßdaten (Atmung, Blutdruck, Pulsfrequenz und psychogalvanischer Hautreflex) zeigten in unserer Untersuchung keinen Unterschied zwischen den mit Wirkstoff behandelten Patienten und der Placebogruppe. Bei den meisten Patienten aus beiden Gruppen schwankten die Meßwerte im Laufe der Untersuchung um den Ausgangswert herum, ohne einen deutlichen Abfall oder Anstieg zu zeigen. Damit konnten wir die Ergebnisse aus anderen Arbeiten nicht bestätigen, die bei der Gabe von Antidepressiva (45) bzw. L-DOPA (90) einen signifikanten Blutdruckabfall fanden. Bei zusätzlicher Gabe eines Decarboxylasehemmstoffes finden Watanabe et al. (90) einen noch stärkeren Blutdruckabfall. Der Grund der Differenz zwischen den Befunden von Watanabe (90) und den eigenen liegt wohl im wesentlichen in der unterschiedlichen Dosierung, die dort sehr viel höher lag, außerdem individuell abgestimmt wurde und auf die Veränderung in Blutdruck und kardiovaskulärer Regulation abzielten, nicht aber auf den therapeutischen Erfolg, über den in der genannten Arbeit nichts ausgesagt wird. Möglicherweise hätte sich bei höherer Dosierung auch in unserer Untersuchung ein signifikanter Unterschied im vegetativen Verhalten der Patienten aus Placebo- und Wirkstoffgruppe ergeben.

Als Korrelat zur Depressionstiefe, gemessen mit dem Depressionsfragebogen (Mittelsten Scheid), wählten wir den Differenzbetrag zwischen dem Meßwert unter Reizbelastung und dem Ruhewert als Ausdruck der psychovegetativen Regulationsfähigkeit des Individuums. Es fanden sich signifikante Korrelationen zum PGH, zur Pulsfrequenz und zu den Blutdruckwerten. Hierin stimmen wir überein mit den Ergebnissen von Lehmann (93), der die Reizreaktion, gemessen an der PGH-Amplitude, als zuverlässige Größe zur Unterscheidung depressiver von gesunden Personen und zur Verlaufskontrolle depressiver Phasen beschreibt.

Aus unserer Untersuchung ergibt sich, daß die psychovegetative Reaktion auf einen Reiz hin um so geringer ist, je tiefer die gehemmte Depression. Ein vergleichbares Ergebnis erzielen Lader und Wing (50), indem sie die Reizantwort, gemessen mit der PGH-Frequenz, von agitiert depressiven, gehemmt depressiven und Normalpersonen vergleichen. Die geringste psychovegetative Reaktion spiegelt sich in der niedrigen PGH-Frequenz der gehemmt depressiven Patienten wider.

Aufgrund dieser Ergebnisse scheinen sich die psychovegetativen Reaktionswerte zur Verlaufskontrolle der depressiven Erkrankung zu eignen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An 31 gehemmt depressiven Patienten des Landeskrankenhauses Haar bei München wurde im Doppelblindversuch die Wirkung der Substanzkombination L-DOPA und Ro 4-4602, einem peripheren Decarboxylasehemmstoff, überprüft.

Gleichzeitig sollte erfaßt werden, ob und welche vegetativen Veränderungen sich einerseits unter der Behandlung mit der Wirkstoffkombination und andererseits durch die Aufhellung der Depression feststellen lassen.

Zur Verlaufsanalyse dienten eine Fremdbeurteilungsskala sowie ein Selbsteinschätzungsfragebogen (Mittelsten Scheid). Beide stimmten in ihren Wertungen weitgehend überein.

Die Wirkstoffkombination erhielten 18 Patienten, 13 ein Placebopräparat. Die Medikationsdauer betrug durchschnittlich 21 Tage, nicht weniger als 18 Tage.

Zwischen Wirkstoff- und Placebogruppe ergab sich nach der Punktzahl im Depressionsfragebogen (Mittelsten Scheid) ein Besserungsunterschied im Laufe der Untersuchung zu Gunsten der Wirkstoffgruppe, der auf dem 10% Niveau signifikant ist.

Dieses Ergebnis reicht nicht aus, um eine Aussage über die Richtigkeit der Noradrenalin-Hypothese der Depression zu machen. Die exogene L-DOPA-Zufuhr scheint nicht zu einem ausreichenden Anstieg von Noradrenalin im ZNS zu führen, wie sich aus tierexperimentellen Untersuchungen ergibt. Dort wird lediglich eine starke Dopamin-Zunahme beobachtet,

die demnach nicht für die Aufhellung der Depression verantwortlich sein kann.

Die psychophysiologischen Meßdaten (Atmung, Blutdruck, Pulsfrequenz und psychogalvanischer Hautreflex) ließen in ihrem Kurvenverlauf vom ersten bis zum letzten Untersuchungstag keinen Unterschied zwischen den mit Wirkstoff und den mit Placebo behandelten Patienten erkennen. Als Ursache dafür kommt vor allem die geringe Medikamentendosis in Frage.

Interessante Ergebnisse bringt der Vergleich der psychovegetativen Reaktionswerte (Differenz zwischen dem Meßwert unter Reizbelastung und dem Ruhewert) mit der Punktzahl im Depressionsfragebogen (Mittelsten Scheid). Hier zeigten sich signifikante Korrelationen für den PGH, die Pulsfrequenz, den systolischen und diastolischen Blutdruckwert sowie die Blutdruckamplitude. Diese Beziehung besagt: je tiefer die gehemmte Depression ist, desto geringer ist die psychovegetative Reizantwort in den genannten Parametern. Wir stimmen hier mit anderen Autoren überein, die ebenfalls nachweisen konnten, daß die durch einen massiven Sinnesreiz provozierenden Reaktionen im vegetativen Bereich bei Patienten mit einer gehemmten Depression stark abgeschwächt sind.

VII. LITERATURNACHWEIS

1. Abrams, R.: L-dopa with MK 485 for depression. *Lancet* 1, 1394 (Juni 1970)
2. Angus, S.: L-dopa with MK 485 for depression. *Lancet* 1, 1231 (Juni 1970)
3. Axelrod, J.: Metabolism and Inactivation of Noradrenaline and Adrenaline and the Effect of Drugs. Pharmacology of Cholinergic and Adrenergic Transmission. 2nd Int. Pharmacol. Meet., Prague, Pergamon Press, Oxford 1965; Volume 3, 205 - 220
4. Baeyer, W. v.: Über Prinzipien der körperlichen Behandlung seelischer Störungen. *Nervenarzt* 30, 1 - 5 (1959)
5. Bartholini, G., A. Pletscher und W. P. Burkard: Selektiver Anstieg von ^{14}C -Catecholaminen im Gehirn durch periphere Hemmung der Decarboxylase. *Helv. physiol. pharmac. Acta* 25, CR 170 - 172 (1967)
6. Bartholini, G., J. E. Blum und A. Pletscher: Dopa-induced locomotor stimulation after inhibition of extra-cerebral decarboxylase. *J. Pharm. Pharmac.* 21, 297 - 301 (1969)
7. Bente, D., N. Stoerger und A. Tautz: Klinische, electroencephalographische und biochemische Aspekte des L-DOPA-Effektes. *Arzneimittel-Forsch.* 16, 265 (1966)
8. Birkmayer, W. und W. Winkler: Klinik und Therapie der vegetativen Funktionsstörungen. Berlin: Springer 1951

9. Birkmayer, W. und O. Hornykiewicz: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (DOPA) Effekt bei der Parkinson-Akinese.
Wien. klin. Wschr. 73, 787 (1961)
10. Birkmayer, W. und O. Hornykiewicz: Der L-Dioxyphenylalanin (L-DOPA) Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese. Arch. Psychiat. Nervenkr. 203, 560 (1962)
11. Birkmayer, W. und O. Hornykiewicz: Weitere experimentelle Untersuchungen über L-DOPA beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus. Arch. Psychiat. Nervenkr. 206, 367 (1964)
12. Birkmayer, W. und M. Mentasti: Weitere experimentelle Untersuchungen über den Catecholaminstoffwechsel bei extrapyramidalen Erkrankungen (Parkinson- und Chorea-Syndrom). Arch. Psychiat. u. Zschr. f. d. ges. Neurol. 210, 29 - 35 (1967)
13. Birkmayer, W.: Experimentelle Ergebnisse über die Kombinationsbehandlung des Parkinson-Syndroms mit L-DOPA und einem Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602).
Wien. Klin. Wschr. 81, 677 (Sept. 1969)
14. Bunney, W.E. jr. und J.M. Davis: Norepinephrine in depressive Reactions. Arch. Gen. Psychiat. 13, 483 (1965)
15. Bunney, W. E., D. S. Janowsky, F. K. Goodwin, J. M. Davis, H. K. Brodie, D. L. Murphy und T. N. Chase: Effect of L-DOPA on depression. Lancet 1, 885 - 886 (1969)
16. Bunney, W. E., D. L. Murphy, H. K. Brodie, J. K. Goodwin: L-DOPA in depressed patients. Lancet 1, 352 (1970)

17. Bunney, W. E. jr., F. K. Goodwin, H. K. Brodie und D. L. Murphy: L-DOPA, Catecholamines and behavior: a clinical and biochemical Study in depressed patients. Annual Meeting, Society of Biological Psychiatrie, San Francisco (May 9th, 1970b)
18. Bunney, W.E. jr., D. L. Murphy, F. K. Goodwin: Switch process from depression to mania: relationship to drugs which alter brain amines. *Lancet* 1, 1022 - 27 (1970c)
19. Bunney, W. E. jr.: Present status of psychological reactions to L-DOPA. *Amer. J. Psychiat.* 127, 361 - 362 (Sept. 1970d)
20. Busfield, B. L. und H. Wechsler: Salivation as an index of higher nervous activity in deseases with prominent psychopathology. *Psychopharmacological Methods* (Z. Votava ed.), New York: Pergamon Press 1963, S. 346
21. Butcher, L. L. und J. Engel: Behavioral and biochemical effects of L-DOPA after peripheral decarboxylase inhibition. *Brain Res.* 15, 233 (1969)
22. Butcher, L. L.: L-DOPA induced changes in central monoamine neurons after peripheral decarboxylase inhibition. *J. Pharm. Pharmacol.* 22, 313 - 316 (1970)
23. Carlsson, A., M. Lindquist und T. Magnusson: 3,4-Dihydroxyphenylalanin and 5-Hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180, 1200 (1957)
24. Carlsson, A., H. Corrodi, K. Fuxe und T. Hökfelt: Effects of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain catecholamine stores caused by 4- α -dimethyl-meta-tyramine. *Eur. J. Pharmac.* 5, 367 (1969)

25. Choi, S. M., T. A. Ban, H. E. Lehmann und E. Adamo:
Doncitional reflex studies on the effect of psycho-
active drugs in schizophrenics. Laval medical 37,
122 (1966)
26. Cimbal, W.: Vegetative Äquivalente der Depressionszu-
stände. Deutsche Zschr. f. Nervenheilk. 107, 36 -
41, 18. Jahresvers. d. Ges. Deutscher Nervenärzte,
Hamburg (1928)
27. Coppen, A., D. M. Shaw, A. Malleson, E. Eccleston und
G. Gundy: Tryptamine metabolism in depression.
Brit. J. Psychiat. 111, 993 - 998 (1965a)
28. Coppan, A., D. M. Shaw, A. Malleson: Changes in
5-hydroxytryptophan metabolism in depression.
Brit. J. Psychiat. 111, 105 - 107 (1965b)
29. Costa, E. und S. Garattini: Amphetamines and related
compounds. New York: Raven Press 1970
30. Degkwitz, R., R. Frowein, C. Kuhlenkampf und U. Mohs:
Über die Wirkung des L-DOPA beim Menschen und deren
Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Ipro-
niazid und Vitamin B. Klin. Wschr. 38, 120 (1960)
31. Dunlop, E.: Methodology and clinical results with
antidepressant drugs. 1st Int. Symp. on Antidepres-
sant Drugs, Mailand 1966; Int. Congress series No
122, 316 - 325 (1966)
32. Fahrenberg, J.: Multivariable experimentelle Unter-
suchungen psychovegetativer Zusammenhänge.
In: Heckhausen, H. (Hg.) Ber. 24. Kongr. d. Dtsch.
Ges. f. Psychol., Wien 1964; Göttingen: Hogrefe 1965

33. Fahrenberg, J.: Psychophysiologische Persönlichkeitsforschung. Göttingen: Verlag für Psychologie, Dr. C. J. Hogrefe 1967
34. Fahrenberg, J.: Körperlich-funktionelle Beschwerden und Persönlichkeitsmerkmale. Nervenarzt 40, 111 - 116 (1969)
35. Féré, C.: Note sur les modifications de la résistance électrique sous l'influence des excitations sensorielles et des émotions. Compt. Rend. Soc. Biol. 40, 217 (1888)
36. Frowein, R. und G. Harrer: Zur Beurteilung pharmakodynamischer Funktionsprüfungen des neurovegetativen Systems. Med. Klin. 44, 1151 - 1153 (1949)
37. Frowein, R. und G. Harrer: Vegetativ-endokrine Diagnostik (Testmethoden). München: Urban und Schwarzenberg 1957
38. Goodwin, F. K., H. K. Brodie, D. L. Murphy und W. E. Bunney jr.: Administration of a peripheral decarboxylase inhibitor with L-DOPA to depressed patients. Lancet 1, 908 (1970)
39. Greenspan, K., J. J. Schildkraut und E. K. Gordon: Catecholamine metabolism in affective disorders. II. Norepinephrine, normetanephrine, epinephrine and metanephrine and VMA excretion in hypomanic patients. Arch. Gen. Psychiat. (Chicago) 21, 710 (Dez. 1969)
40. Halaris, A., E. Rüther und N. Matussek: Effect of a benzoquinolizine (Ro 4-1284) on granulated vesicles of the rat brain. Z. f. Zellforsch. 76, 100 (1967)

41. Harrer, G., H. Harrer und R. Fischbach: Die Beeinflussung pharmakodynamischer Kreislaufbelastungen durch Antidepressiva. Wien. Med. Wschr. 114, 717 - 726 (Okt. 1964)
42. Heinrich, K.: Leitlinien der Thymolepsie. Nervenarzt 36, 350 (1965)
43. Hippius, H. und H. Jantz: Die heutige Behandlung der Depression. Nervenarzt 30, 466 (1959)
44. Hippius, H. und H. Selbach: Das depressive Syndrom. Internationales Symposion, Berlin, im 16. und 17. Februar 1968; München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1969
45. Horwitz, W.A.: Physiological Guides to Antidepressant Therapy. 1st Int. Symp. on Antidepressant Drugs, Mailand 1966; Int. Congress series No 122, 353 - 359 (1966)
46. Ingvarsson, C. G.: Orientierende klinische Versuche zur Wirkung des Dioxxyphenylalanins (L-DOPA) bei endogener Depression. Arzneimittel-Forsch. 15, 849 - 852 (1965)
47. Kielholz, P.: Diagnose und Therapie der Depression für den Praktiker. München: J. F. Lehmanns Verlag 1965
48. Klerman, G. L., J. J. Schildkraut, L. L. Hasenbusch, M. Greenblatt und D. G. Friend: Clinical experience with Dihydroxyphenylalanine (DOPA) in Depression. J. Psychiat. Res. 1, 289 (1963)
49. Kuruma, J., G. Bartholini und A. Pletscher: L-DOPA-induced accumulation of 3-O-methyldopa in brain and heart. Europ. J. Pharmacol. 10, 189 - 192 (1970)

50. Lader, M. H. und L. Wing: Physiological measures in agitated and retarded depressed patients. J. Psychiat. Res. 7, 89 - 100 (Dez. 1969)
51. Lapin, J. P. und G. F. Oxenkrug: Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. Lancet 1, 132 (1969)
52. Mann, A. und H. E. Lehmann: The eosinophil level in psychiatric conditions. Canad. Med. Ass. J. 66, 52 (1952)
53. Martin, B.: The assessment of anxiety by physiological behavioral measures. Psychol. Bull. 58, No 3, 234 - 255 (1961)
54. Matussek, N.: Neurobiologie und Depression. Med. Mschr. 20, 109 (1966a)
55. Matussek, N., H. Pohlmeier und E. Rüther: Die Wirkung von DOPA auf gehemmte Depressionen. Klin. Wschr. 44, 727 (1966b)
56. Matussek, N.: Hirnamine und psychotrope Pharmaka. Umschau 66, 400 (1966c)
57. Matussek, N.: Neurobiologische Aspekte der endogenen Psychosen. Forum d. Psychiat. 19, Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag 1967a
58. Matussek, N. und H. Pohlmeier: Zentrale Mechanismen und psychopathologische Gesichtspunkte der Antriebssteigerung bei gehemmten Depressionen. In: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie (Hg.: Prof. Dr. H. Kranz und Priv. Doz. Dr. K. Heinrich), Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1967b

59. Matussek, N., W. Ladisich und W. Steinhauß: Chronic administration of electroconvulsive shock and norepinephrine metabolism in the rat brain. *Psychopharmacol.* (Berlin) 15, 296 (1969a)
60. Matussek, N.: Molekularbiologische Ansätze in der Psychiatrie. *Münch. Med. Wschr.* 111, 2600 (Dez. 1969b)
61. Matussek, N.: L-DOPA plus decarboxylase inhibitor in depression. *Lancet* 2, 660 - 661 (Sept. 1970a)
62. Matussek, N., O. Benkert, K. Schneider, H. Otten und H. Pohlmeier: Wirkung eines Decarboxylasehemmers (Ro 4-4602) in Kombination mit L-DOPA auf gehemmte Depressionen, I. Klinische und physiologische Untersuchungen. *Arzneimittelforschung* (1970)
63. Matussek, N., O. Benkert, S. Müller, H. Otten, H. Pohlmeier, K. Schneider und I. Schoen: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über die Funktion der Hirn-Catecholamine. Erschienen 1970
64. McGowan, P. K. und J. H. Quastel: Blood sugar studies in abnormal mental states. *J. Ment. Sc.* 77, 525 (1931)
65. Pare, C. M. B. und M. Sandler: A clinical and biochemical study of a trial of Iproniazid in the treatment of depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 22, 247 (1959)
66. Persson, T. und B. E. Roos: 5-Hydroxytryptophan for depression. *Lancet* 2, 987 (1967)
67. Persson, T. und B. Waldeck: Is there an interaction between dopamine and noradrenaline containing neurons in the brain? *Acta Physiol. Scand.* 78, 142 - 144 (1970)

68. Pletscher, A., K. F. Gey und W. P. Burkard: Beeinflussung des cerebralen Stoffwechsels von 5-Hydroxytryptamin durch Decarboxylasehemmer. *Helvetica physiologica Acta* 21, C46 - 50 (1963)
69. Pletscher, A., M. Da Prada und F. A. Steiner: Inhibition of cerebral decarboxylase and behavior. *Int. J. Neuropharmacol.* 3, 559 (1964)
70. Pöldinger, W.: Comparison between imipramine and desipramine in normal subjects and their action in depressive patients. *Psychopharmacol. (Berlin)* 4, 302 (1963)
71. Polák, O.: Electrographic quantification of psychomotor changes in endogenous depression. *Cesk Psychiat.* 65, 353 - 365 (Dez. 1969)
72. Rosenblatt, S. und J. D. Chanley: Differences in the metabolism of norepinephrine in depressions. *Arch. gen. Psychiat.* 13, 495 - 502 (1965)
73. Rosenblatt, S., J. D. Chanley, H. Sobotka und M. R. Kaufman: Interrelationships between electroshock, the blood-brain-barrier, and catecholamines. *J. Neurochem.* 5, 172 (1960)
74. Rubin, R. T. und J. E. Overall: Manifest psychopathology and urine biochemical measures. Multivariate analyses in manic-depressive illness. *Arch. Gen. Psychiat. (Chicago)* 22, 45 - 57 (Jan. 1970)
75. Scheckel, C. L., E. Boff und L. M. Pazery: Hyperactive states related to the metabolism of norepinephrine and similar biochemicals. *Annals of the New York Acad. of Sci.* 159, 939 (1969)

76. Schildkraut, J. H.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Amer. J. Psychiat.* 122, 509 (1965)
77. Schildkraut, J. J. und S. S. Kety: Biogenic amines and emotion. *Science*, Vol 156, No 3771, 21 - 30 (Apr. 1967)
78. Schildkraut, J. J., S. M. Schanberg, I. J. Kopin und J. Durell: Affective Disorders and Norepinephrine Pharmacology. *Int. Psychiat. Clin.* (Boston) 6, 83 - 141 (1969)
79. Schildkraut, J. J.: Neurochemical studies of the affective disorders: the pharmacological bridge. *Amer. J. Psychiat.* 127, 358 (1970)
80. Schoen, I.: Die Erfassung der Wirkung von L-DOPA in Kombination mit dem Decarboxylase-Hemmstoff Ro 4-4602 auf gehemmte Depressionen an Hand verschiedener experimentalpsychologischer Tests und Fragebögen. *Diss. München* 1970
81. Scoppa, A.: The vegetative nervous system in dysthymias. *A. Acta Neurol. (Napoli)* 25, 261 - 174 (Apr. 1970)
82. Smythies, J. R., A. Coppen und N. Kreitman: *Biologische Psychiatrie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1970
83. Sourkes: Actions of DOPA and Dopamin in relation to function of the central NS. 2nd Int. Pharmacol. Meeting, Vol 2, IV, G 28, 35 - 50 (o.J.)
84. Stein, L.: Effects and interactions of imipramine, chlorpromazine, reserpine and amphetamine on self-stimulation: possible neurophysiological basis of depression. In: *Recent Advances in Biological Psy-*

chiatry, Vol 4, 288 - 308 (J. Wortis ed.), New York: Plenum Press 1962

85. Stein, L.: Psychopharmacological substrates of mental depression. Int. Symp. on Antidepressant Drugs, Maastrand 1966; Int. Congress series No 122, 130 - 140 (1966)
86. Tarchanoff, J.: Über die galvanischen Erscheinungen in der Haut des Menschen bei Reizungen der Sinnesorgane und bei verschiedenen Formen der psychischen Tätigkeit. Pflüger's Archiv 46, 46 (1890)
87. Traxel, W.: Beiträge zur Meßmethodik und Interpretation von Hautwiderständen. Z. Psychol. 160, 282 - 301 (1957)
88. Traxel, W. und D. Timmer: Psychogalvanische Reaktion und Persönlichkeit. Psychol. Beitr., Bd V, Heft 1/2, 469 - 503 (1960)
89. Turner, W. J. und S. Merlis: A clinical trial of paralyline and DOPA in psychotic subjects. Dis. Nerv. Syst. 25, 538 (1964)
90. Watanabe, A. M., T. N. Chase und P. V. Cardon: Effect of L-DOPA alone and in combination with an extracerebral decarboxylase inhibitor on blood pressure and some cardiovascular reflexes. Clin. Pharmacol. Ther. 11, 740 - 746 (1970)
91. Venables, P. H. und I. Martin: A Manual of Psychophysiological Methods. (1967)
92. Mittelsten Scheid, D.: Die Messung der Depression mit Hilfe von Fragebogen. Diss. München 1969

93. Lehmann, H. E.: Experimentelle Psychopathologie der Depression; in: Hippius, H. und H. Selbach: Das depressive Syndrom. Internationales Symposium, Berlin, am 16. und 17. Februar 1968; München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1969; S. 257
- 267

LEBENS LAUF

geboren am: 18. September 1944

in: Frankfurt/Oder

Eltern: Kurt Rohland,
Erika Rohland, geborene Gröger

Ehemann: Dr. phil. Franke Otten

Kind: Stephan Otten, geboren am 7. 9. 1969

Schulbildung: 1951 bis 1955 Grundschule in Goslar,
1955 bis 1961 Realschule in Goslar,
1961 bis 1964 neusprachliches Gymnasium
für Mädchen, Christian-von-Dohm-Schule

Reifezeugnis: 28. 2. 1964, Christian-von-Dohm-Schule

Studium: Sommersemester 1964, Psychologie,
Universität Göttingen,
Wintersemester 1964/65 mit Sommersemester
1967, Humanmedizin, Universität Göttingen,
Wintersemester 1967/68 mit Sommersemester
1970, Humanmedizin, Universität München

Vorphysikum: 26. 7. 1965, Universität Göttingen

Physikum: 22. 4. 1967, Universität Göttingen

Staatsexamen: 22.12. 1970, Universität München

Stipendium: Mai 1968 mit Dezember 1970,
Evangelisches Studienwerk Villigst

Medizinalassistentenzeit: 1. 2. 1971 bis 31. 5. 1971,
Innere Abteilung des Allgemeinen
Krankenhauses, Celle,
1. 1. 1972 bis 30. 9. 1972,
Chirurgische und Anästhesiologische
Abteilung des Marienhospitals, Brühl.

